

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

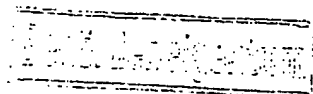
**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

51

Int. Cl. 2:

**A 61 K 33/14**

19 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**



**DE 26 57 896 A 1**

11

# **Offenlegungsschrift 26 57 896**

21

Aktenzeichen: P 26 57 896.1-41

22

Anmeldetag: 21. 12. 76

43

Offenlegungstag: 13. 7. 78

31

Unionspriorität:

32 33 31 —

54

**Bezeichnung: Mittel mit blutstillender und entzündungshemmender Wirkung**

71

**Anmelder: Tomic, Dobrivoje, Dr., 8000 München**

72

**Erfinder: gleich Anmelder**

Prüfungsantrag gem. § 28 b PatG ist gestellt

**DE 26 57 896 A 1**

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Mittel auf Tanninbasis mit blutstillender und entzündungshemmender Wirkung, das neben Mineralsalzen ggf. übliche bekannte Trägerstoffe, Bindemittel, Feuchthaltemittel, Puffersubstanzen, Konservierungsmittel und/oder Aromastoffe enthält, dadurch gekennzeichnet, daß es neben Tannin physiologisch verträgliche Mineralsalze in solcher Konzentration aufweist, daß der pH-Wert etwa 3,8 bis 4,8 und der osmotische Druck etwa 14 bis 30 at beträgt.
2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es etwa 0,5 bis 2 % Tannin und Mineralsalze in solcher Konzentration enthält, daß der pH-Wert etwa 4,1 bis 4,5, vorzugsweise 4,3, und der osmotische Druck etwa 25 bis 29 at, vorzugsweise 28 at, beträgt.
3. Mittel nach Ansprüchen 1 und 2 in Form einer Lösung, dadurch gekennzeichnet, daß als Mineralsalze Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Natriumphosphat und Magnesiumchlorid vorliegen.
4. Mittel nach Ansprüchen 1 und 2 in Form einer Paste, dadurch gekennzeichnet, daß neben den Mineralsalzen Calciumphosphat als Trägerstoff, Pektin als Bindemittel, Glycerin als Feuchthaltemittel, Magnesiumoxid als Puffersubstanz und Pfefferminzöl als Aromastoff vorliegen.
5. Mittel nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß etwa 1 % Tannin, etwa 0,67 % NaCl, etwa 0,017 % KCl, etwa 0,612 %  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ , etwa 0,017 %  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , etwa 6 %  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ , etwa 6 % Pektin, etwa 12 % Glycerin, etwa 0,2 % MgO und 30 bis 40 Tropfen Pfefferminzöl vorliegen.

2657896

6. Mittel nach Ansprüchen 4 und 5 in Form einer Zahnpasta, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich ein übliches bekanntes schaumbildendes oberflächenaktives Mittel enthält.
7. Verwendung des Mittels nach Ansprüchen 1 bis 5 als Mundwasser bzw. zur Behandlung von Wunden und Entzündungen der Haut und Schleimhaut, insbesondere von Parodontopathien und Stomatiden.

- . -

**DR. ALFRED RIEDEL**  
**PATENTANWALT**  
**8 MÜNCHEN 22**  
**THIERSCHSTRASSE 8**

**3**

**2657896**

**T 101**

**20. Dezember 1976**

**Dr. Dobrivoje Tomic**  
**8000 München**

**Mittel mit blutstillender und entzündungshemmender Wirkung**

**809828/0018**

Mittel mit blutstillender und entzündungshemmender  
Wirkung

Die Erfindung betrifft ein Mittel auf Tanninbasis mit blutstillender und entzündungshemmender Wirkung, das außer zur Behandlung von Wunden und Entzündungen der Haut und Schleimhaut auch als Mundwasser und Zahnpasta anwendbar ist.

Die adstringierende und gerbende Wirkung des Tannins ist zwar seit langem bekannt, doch wird von diesen Eigenschaften von den gängigen zur Zeit auf dem Markt befindlichen Mitteln zur Wundbehandlung und Entzündungshemmung praktisch kein Gebrauch gemacht und an die Verwendung des Tannins als einzige aktive Komponente eines derartigen Mittels ist offensichtlich nicht gedacht. So basieren z. B. die üblichen bekannten Blutstillungsmittel vorwiegend auf Vasokonstringentien vom Typ des Adrenalins und Noradrenalins, auf gerinnungshemmenden Stoffen vom Typ des Thrombins und Fibrinogens und auf saugfähigen Substanzen vom Typ der Oxycellulose und Gelatineschwämme ggf. in Kombination mit Vernetzungsmitteln vom Typ des Formaldehyds. Die Grundlage für bekannte, zur Entzündungshemmung eingesetzte Antiphlogistika bilden in der Regel Corticosteroide, Pyrazolidine und Bakteriostatika vom Typ der Antibiotika und Sulfonamide.

Diese bekannten Mittel mit blutstillender und entzündungshemmender Wirkung sind jedoch mit zahlreichen Nachteilen behaftet, insbesondere bei der Behandlung von Schleimhaut, besonders von Mundschleimhaut in der zahnärztlichen Praxis. In diesem Falle ist die Heilwirkung hochgradig von der <sup>Haft-</sup>fähigkeit dieser Mittel abhängig, da <sup>z. B.</sup> am Parodontium applizierte Substanzen rasch vom Speichel verdünnt werden. Neben mangelnder Haftung haben bekannte Mittel oftmals den Nachteil, daß, wenn überhaupt, nur bei langfristiger Behandlung in Erfolg in-

tritt und beim Absetzen des Mittels die Schäden erneut auftreten, wobei andererseits bei Dauerbehandlung oftmals Schleimhautschädigungen, Gewebeschrumpfungen und Allergien die Folge sind, daß neben schädlicher auch nützliche Schleimhaut-, z. B. Mundflora abgetötet wird und daß bei Einsatz von Bakteriostatika Probleme bezüglich begrenztem Wirkungsspektrum und in bezug auf Resistenzbildung und Sensibilisierung auftreten.

Aufgabe der Erfindung ist es, Mittel mit blutstillender und entzündungshemmender Wirkung anzugeben, die sich durch rasche Wirkung, ausgezeichnete Verträglichkeit und gute Haftung bei Applizierung auf Schleimhaut auszeichnen und auch bei Daueranwendung völlig unbedenklich sind, so daß sie sich sowohl zur Behandlung von beispielsweise Parodontopathien und Stomatiden, als auch zur Verwendung als Mundwasser und Zahnpasta eignen.

Der Erfindung liegt die Erkenntnis zugrunde, daß die angegebene Aufgabe dadurch lösbar ist, daß eine Zubereitung auf der Basis von Tannin und Mineralsalzen mit einem vergleichsweise niedrigen pH-Wert und einem vergleichsweise hohen osmotischen Druck geschaffen wird.

Gegenstand der Erfindung ist ein Mittel auf Tanninbasis mit blutstillender und entzündungshemmender Wirkung, das neben Mineralsalzen ggf. übliche bekannte Trägerstoffe, Bindemittel, Feuchthaltemittel, Puffersubstanzen, Konservierungsmittel und/oder Aromastoffe enthält, das dadurch gekennzeichnet ist, daß es neben Tannin physiologisch verträgliche Mineralsalze in solcher Konzentration aufweist, daß der pH-Wert etwa 3,8 bis 4,8 und der osmotische Druck etwa 14 bis 30 at beträgt.

Aufgrund der einfachen Zusammensetzung des erfindungsgemäßen Mittels und aufgrund des Gehalts an Tannin als einzige aktive Komponente muß es als überraschend angesehen werden, daß

neben der blutstillenden Wirkung, die aufgrund der adstringierenden Eigenschaft des Tannins zu erwarten war, eine besonders vorteilhafte und rasch eintretende entzündungshemmende Wirkung entfaltet wird. Da Versuche gezeigt haben, daß diese vorteilhafte Wirkung ausbleibt bei Anwendung von Tannin oder Kombinationen aus beispielsweise Tannin/Natriumphosphat, Tannin/Magnesiumchlorid oder Tannin/Natriumphosphat/Magnesiumchlorid, sofern nicht dafür gesorgt wird, daß gleichzeitig der pH-Wert vergleichsweise niedrig und der osmotische Druck vergleichsweise hoch sind, ist damit der Nachweis erbracht, daß die überraschend vorteilhafte Wirkung des erfindungsgemäßen Mittels außer dem Tannin den speziellen Eigenschaften in bezug auf pH und osmotischen Druck zuzuschreiben sind.

Der pH-Wert und der osmotische Druck des menschlichen Körpers werden bekanntlich auch bei wechselnden Ernährungslagen nahezu konstant gehalten und der pH-Wert liegt z. B. im Mund bei etwa 6,8 bis 7 und der osmotische Druck liegt bei etwa 7 bis 8 at. Im erfindungsgemäßen Mittel wird demgegenüber für einen pH-Wert im Bereich von etwa 3,8 bis 4,8, vorzugsweise von etwa 4,1 bis 4,5, insbesondere von 4,3, gesorgt und der osmotische Druck wird auf etwa 14 bis 30 at, vorzugsweise auf etwa 25 bis 29 at, insbesondere auf 28 at, eingestellt. Unter diesen Bedingungen wirken vergleichsweise geringe Mengen an Tannin im Bereich von etwa 0,5 bis 2 %, vorzugsweise von etwa 1 %, innerhalb kürzester Zeit und meist bereits innerhalb weniger Minuten blutstillend und entzündungshemmend, z. B. im Falle von Parodontopathien und Stomatiden, wohingegen bekannte, für den gleichen Zweck üblicherweise eingesetzte Mittel eine vergleichbare Wirkung meist erst nach tagelanger Anwendung zeigen. In schweren Fällen von Soor, der sich als festhaftender Belag der Mundschleimhaut äußerte, konnte innerhalb von 2 Tagen mit dem erfindungsgemäßen Mittel praktisch eine Heilung erzielt werden, nachdem bekannt Mitt l selbst bei langfristig r Anwendung nicht den erwünscht n Erf lg gebracht hatten.



Das erfindungsgemäße Mittel kann in Form üblicher bekannter pharmazeutischer Formulierungen vorliegen, z. B. als Lösung, Emulsion, Paste, Creme, Salbe oder Lutschtablette. Als Grundformulierungen dienen Lösungen und Pasten, deren Zusammensetzung, sowohl in bezug auf Typ der Komponenten als auch in bezug auf deren Konzentration weitgehend variieren kann, sofern dafür gesorgt wird, daß pH-Wert und osmotischer Druck im angegebenen Bereich liegen. Grundsätzlich ist der Einsatz höherer Tanninkonzentrationen sowie weiterer aktiver Komponenten neben Tannin möglich, doch bietet sich ein derartiges Vorgehen nicht an aufgrund der Vorteile, die das besonders verträgliche und hochwirksame Tannin für sich allein bereits in den angegebenen vergleichsweise geringen Konzentrationen bringt.

Zur Herstellung des erfindungsgemäßen Mittels in Form einer Lösung sind die verschiedensten Mineralsalze verwendbar, wobei sich körpereigene physiologische Salze besonders anbieten. Als besonders vorteilhaft hat sich eine vergleichsweise einfache Zusammensetzung aus Tannin, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Natriumphosphat und Magnesiumchlorid in Konzentrationen zwischen etwa 0,2 und 0,001 Mol/l erwiesen. Der pH-Wert dieser Lösung läßt sich in besonders einfacher Weise dadurch steuern, daß  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , ggf. in Kombination mit  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  eingesetzt wird. Eine typische geeignete derartige Lösung enthält z. B. pro Liter etwa 10 g Tannin (0,006 Mol), 12 g NaCl (0,25 Mol), 0,2 g KCl (0,002 Mol), 4 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0,03 Mol) und 0,2 g  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (0,001 Mol). Andere Mineralsalze in anderen, zu den angestrebten Werten bezüglich pH und osmotischem Druck führenden Konzentrationen sind in gleich vorteilhafter Weise verwendbar.

Zur Herstellung des erfindungsgemäßen Mittels in Form einer Paste werden in eine Lösung des angegebenen Typs übliche bekannte Zusätze eingearbeitet, die jedoch unter dem Gesichtspunkt ausgewählt sind, daß eine ausgezeichnete Haftung an Schleimhaut erzielt wird. Die verwendete Ausgangslösung enthält jedoch im Vergleich zu der oben beschriebenen Lösung vorzugsweise nur

etwa die halbe Menge NaCl und  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  statt  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ . Als geeigneter Trägerstoff, der gleichzeitig als Putzkörper wirkt bei Verwendung in Zahnpasten, hat sich z. B. Calciumphosphat erwiesen, wobei übliche bekannte Putzkörper anderen Typs, z. B. auf der Basis von Kieselsäure oder Tonerde, ebenfalls verwendbar sind. Als besonders vorteilhaftes Bindemittel, das der Paste eine ausgezeichnete Haftung an Schleimhaut verleiht, hat sich z. B. Pektin erwiesen, wobei allerdings auch übliche bekannte Hydrokolloid-Bindemittel, wie sie z. B. in Zahnpasten Verwendung finden, geeignet sind. Als Feuchthaltemittel dient gemäß einer bevorzugten Ausführungsform Glycerin, obwohl auch andere für diesen Zweck üblicherweise verwendete Feuchthaltemittel, z. B. solche vom Typ der Polyäthylenglykole, brauchbar sind. Der Einsatz von Aromastoffen ist zwar nicht wesentlich, jedoch von Vorteil bei Anwendung der Paste im Mundbereich. Pfefferminzöl oder Aromaöle, ggf. in Kombination mit Menthol, haben sich als besonders vorteilhaft erwiesen. Der Zusatz einer als Puffersubstanz wirkenden Verbindung ist empfehlenswert, um den pH-Wert im angestrebten Bereich zu halten. Magnesiumoxid hat sich für diesen Zweck besonders bewährt. Eine Zusammensetzung der Paste des im unten angegebenen Beispiel aufgeführten Typs ist besonders vorteilhaft, insbesondere, wenn deren Anwendung im Mundbereich erfolgen soll. Wird bei der dort angegebenen Zusammensetzung Magnesiumoxid weggelassen, so sinkt der pH-Wert knapp unter 4 und muß mit Hilfe anderer bekannter Verbindungen erhöht werden, wenn ein optimaler pH-Wert im Bereich von 4,3 erwünscht ist. Die angegebene Zusammensetzung stellt eine bevorzugte Ausführungsform dar und kann durch Einsatz von Verbindungen anderen Typs in anderen Konzentrationen variiert werden, wenn für Einhaltung der angegebenen Werte von pH und osmotischem Druck gesorgt wird.

Zur Herstellung des erfindungsgemäßen Mittels erfolgt das Einverleiben und Vermischen der einzelnen Komponenten in bekannter, auf pharmazeutischem Gebiet üblicher Weise. Zur Her-

stellung der Paste wird zweckmäßig von der angegebenen Lösung ausgegangen und dieser werden die erforderlichen Komponenten, ggf. in vorgemischter Form, einverleibt.

Das erfindungsgemäße Mittel in Form einer Lösung ist als Mundwasser verwendbar und kann nach den auf pharmazeutischem Gebiet üblichen Methoden in Hautemulsionen, Hautmilch und Cremes überführt werden. Das erfindungsgemäße Mittel in Form einer Paste eignet sich hervorragend zur Behandlung von Blutungen und Entzündungen der Haut und Schleimhaut, z. B. Vaginal- und Mundschleimhaut, einschließlich von allergischen Entzündungserscheinungen, und ist in üblicher bekannter Weise durch Zusatz von Ölen und Fetten in Salben und Cremes bzw. durch Zusatz eines schaumbildenden oberflächenaktiven Mittels in Zahnpasten überführbar. Bei Anwendung des erfindungsgemäßen pastenförmigen Mittels im Mundbereich, z. B. zur Behandlung von Parodontopathien und Stomatiden, kommt neben den bereits aufgezeigten der weitere Vorteil hinzu, daß die Paste aufgrund ihrer geleeartigen durchscheinenden Konsistenz den behandelten Patienten nicht entstellt und von dessen Gesprächspartnern praktisch nicht gesehen wird. Die Verwendung als Lutschtablette erfordert den Zusatz üblicher bekannter Kompaktierungsmittel. Der Zusatz physiologisch unbedenklicher Konservierungsmittel üblichen bekannten Typs ist in der Regel nicht erforderlich, kann jedoch erfolgen.

Das folgende Beispiel soll die Erfindung näher erläutern.

#### Beispiel

Dieses Beispiel zeigt eine bevorzugte Zusammensetzung des erfindungsgemäßen Mittels in Form einer Paste.

- 7 -  
10

2657896

| <u>Komponente</u>                                    | <u>ungefährer<br/>Gehalt</u> | <u>ungefährer<br/>Gehalt in %</u> |
|--|------------------------------|-----------------------------------|
| H <sub>2</sub> O                                     | 1 l                          | -                                 |
| Tannin   | 10,0 g                       | 1                                 |
| NaCl   | 6,7 g                        | 0,7                               |
| KCl  | 0,17 g                       | 0,02                              |
| Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·12H <sub>2</sub> O | 6,12 g                       | 0,6                               |
| MgCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O                 | 0,17 g                       | 0,02                              |
| Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>      | 60,0 g                       | 6                                 |
| Pektin   | 60,0 g                       | 6                                 |
| Glycerin   | 120,0 g                      | 12                                |
| MgO  | 2,0 g                        | 0,2                               |
| Pfefferminzöl  | 30-40 Tropfen                | -                                 |

- . -

X

809828/0018